FACULTÉ de MÉDECINE de PARIS
LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

PARIS VII

Année 1973 **N°**

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MONSIEUR ALAIN ABOU
Né le 21 Décembre 1941 à MILIANA (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

A propos d'un cas de goutte tophacée historique associé à une anémie et à un syndrome inflammatoire sévère

Président : M. STANISLAS DE SEZE, *Professeur*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548016_0018

FACULTÉ de MÉDECINE de PARIS
LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

PARIS VII

Année 1973 **N°**

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MONSIEUR ALAIN ABOU

Né le 21 Décembre 1941 à MILIANA (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

A propos d'un cas de goutte tophacée historique associé à une anémie et à un syndrome inflammatoire sévère

Président : M. STANISLAS DE SEZE, *Professeur*

Papeterie MIMOGEA - 15, rue des Abbesses - PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur S. de SEZE
Professeur de Clinique Rhumatologique
Faculté de Médecine de Paris.

- qui m'a fait le grand honneur de bien vouloir accepter de présider cette thèse

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur M. PESTEL
Médecin des Hôpitaux

A Madame le Docteur LAMBERT
Assistante des Hôpitaux,

- qui m'ont suggéré cette thèse et guidé dans la réalisation de leurs conseils et de leur aide

Qu'ils veuillent bien accepter l'expression de ma reconnaissance et de mes remerciements.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Avec toute ma gratitude pour l'enseignement qu'ils m'ont prodigué.

- A mes parents

- A mes frères et soeurs

- A tous ceux qui me sont chers

A mes enfants

- A Danielle

P L A N

INTRODUCTION

Chapitre I

Exposé du cas traité : histoire de la maladie

étude clinique et paraclinique

évolution sous traitement au cours de l hospitalisation

Chapitre 2

La goutte : l'acide urique

- Physiopathologie de la goutte

Métabolisme de l'acide urique et des purines

- Uricémie normale

Mouvements de l'acide urique dans l organisme

L'hyperuricémie : Mécanisme et causes de l'hyperuricémie

- Hyperuricémie idiopathique
- Hyperuricémie secondaire
- Hyperuricémie associée

Maladie liée à l hyperuricémie : la goutte

- Etude clinique, paraclinique, évolutive
- Physiopathologie et anatomopathologie

Thérapeutique

- Traitement de la crise aigue de goutte
- Traitement de l'hyperuricémie

Chapitre 3

Discussion et conclusions

Bibliographie

- : - : - :- : - : -

I N T R O D U C T I O N

Pendant longtemps la goutte fut connue exclusivement comme maladie articulaire.
Si aujourd'hui elle reste a prédominance articulaire, on la fait entrer dans un contexte plus large d'hyperucémie, ou le rôle pathogène de l'acide urique est encore mal défini.

L'acide urique s'avère être pathogène pour de nombreux organes : système nerveux, rein, appareil circulatoire, etc...,
entrainant des affections : soient primitives; par suite d'une erreur métabolique de la synthèse de l'acide urique, de sa dégradation ou de son élimination.

soient secondaires, à des maladies variées, à l'effet de certains agents thérapeutiques.

En effet, l'hyperuricémie existe dans un grand nombre d'affections sanguines, endocriniennes et métaboliques.

C H A P I T R E I

Exposé du cas de Madame V.., à son entrée dans le service de Monsieur le Dr PERNEL.

- Madame V.. née le 29/4/03 (agée de 69 ans), retraitée (ancienne manutentionnaire) entre dans le service de Mr le Docteur PERNEL le 23 mars 1972, pour multiples tophus goutteux surinfectés.

A) - HISTOIRE DE LA MALADIE

L'interrogatoire de la malade nous révèle que le début de sa maladie remonte à l'année 1950, s'étant alors traduit par une crise douloureuse aigue du gros orteil droit, aussitôt calmée par la colchicine.

Par la suite, ce type de crise se répète trois à quatre fois par an, toujours au gros orteil droit.

La malade qui ne supportait pas la colchicine soulage ses douleurs par des suppositoires anti-inflammatoires.

En 1963, se fait le passage à la chronicité, les chevilles droites et gauches s'enflent, et deviennent douloureuses, surtout des tophus apparaissent successivement aux genoux, aux mains et aux coudes.

En 1968, apparition de déformations importantes surtout au niveau des mains avec suppuration.

A cette époque, le médecin conseille l'hospitalisation, la malade refuse.

Jusque là Madame V.. avait conservé une activité professionnelle interrompue seulement quelques jours lors de ses crises.

Elle prend sa retraite en 1968 à 65 ans.

- En Janvier 1972 : sans aucune aggravation, les tophus sont beaucoup plus volumineux aux talons, aux coudes et aux mains.

Déformations nombreuses surtout aux mains avec suppuration et infection des tophus.

- En Février 1972 : crise douloureuse aigue au niveau des genoux entraînant une impotence fonctionnelle totale, la malade reste ainsi au lit deux semaines sans pouvoir bouger. Elle fait alors appel à un médecin qui ordonne l'hospitalisation. Elle n'avait pas revue de médecin depuis 1968.

2) ANTECEDENTS :

Personnels : médicaux : la malade signale : - en 1952 crise de colique néphrétique à droite, zona thoraco abdominal, des épisodes diarrhéiques dues à la cochicine.

chirurgicaux : fracture de côtes en 1962 et fracture du bras droit (pas de séquelles fonctionnelles)

Familiaux : mère décédée à 88 ans.

père décédé à 60 ans d'une hémorragie cérébrale.

Le père était atteint de goutte

7 frères et soeurs : pas de goutte connue dans la fratrie.

Situation sociale : retraitée, ancienne manutentionnaire vit seule dans une chambre, assez indifférente à sa maladie.

3) EXAMENS CLINIQUES

Lors l'inspection, on est frappé par l'importance des tophus très volumineux et surinfectés :

des mains : articulation métacarpo-phalangienne, interphalangienne proximale et interphalangienne distale

des coudes : avec raideur articulaire, infection et suppuration du tophus.

des genoux : tophus périarticulaire, limitation bilatérale de l'extension

des pieds : avec suppuration bilatérale au niveau des tendons d'achille, articulation métatarso phalangienne du pied gauche ayant suppuré pendant un mois.

EXAMEN GENERAL : le malade mesure 1m33, pèse 62 Kg

Le reste de l'examen clinique nous apporte les éléments :

Cardiovasculaire : TA : 12,5 - 6,5 : pouls 100

A l'auscultation, les bruits du coeur sont réguliers, on ne trouve pas de souffle. Les pouls périphériques sont perçus.

Appareil respiratoire :

On note une scoliose lombo-lombaire avec gibbosité, pas de signe fonctionnel.

Appareil digestif : et abdomen :

Les seuls troubles signalés par le malade sont des troubles du transit à type de diarrhée consécutifs à la prise de colchicine, le reste de l'examen est normal.

EXAMEN PARACLINIQUE pratiqué dès l'admission

NFS : GR : 3. 240 000

GB : 13 600

Hématocrite : 29 %

VS : 124 à la 1ère H

128 à la 2 ème H

Uricémie : 94 mg/l

Glycémie : 0,90 g/l

Urée : 0,30 g/l

Au total :

On se trouve en présence d'une malade qui lors de son entrée dans le service de Mr le Docteur PESSEL présente une goutte tophacée historique avec volumineux tophus aux mains, aux pieds, coudes, ulcérés et surinfectés, des arthropathies uratiques importantes surtout aux doigts.

Son hyperuricémie est à 94 mg/l.

Elle est alors mise sur traitement par ZYLORIC et INDOCID.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT AU COURS DE L'HOSPITALISATION

Le malade a donc été mise au départ au zyloric et à l'indocid.

La colchicine donnée dès le début est arrêtée en raison de la diarrhée qu'elle provoque.

Les lésions au niveau des tophus vont s'améliorer grâce à l'antibiothérapie et aux soins locaux.

Cependant, sur le plan clinique :

On constate une importante altération de l'état général, avec pâleur, asthénie, anorexie, amaigrissement.

- Une fièvre à 38-38,5 qui persiste.
- Un prurit généralisé avec lésion de grattage
- Apparition d'une tumefaction du tendon d'achille.

Le bilan biologique nous montre d'autre part :

- Une anémie importante normochrome, normocytaire sans réticulocytose :

GR :	2. 050. 000	GB :	I4 200
Hb :	6 g	Pn :	7I %
Ht :	I9 %	lympho :	I7 %
Hbm :	32 %	mono :	I0 %
VGM :	95 %	myélocytes :	2 %

plaquette : 250.000

- Un syndrome inflammatoire :

VS : I30 à la Ière H

I40 à la 2ème H

Alpha 2 globulines augmentées

fibrinémie : 8,25 g/l

fer sérique : 50 gamma

Devant un tel tableau, on envisage une hémopathie maligne.

Différentes explorations sont pratiquées :

- le mélogramme fait à deux reprises est normal ; ce qui permet d'éliminer une leucémie.

- UNE biopsie médullaire : la moelle présente une discrete hyperplasie de type réactionnel non spécifique.

Les recherches d'anticorps sont toutes négatives

- Un adénogramme per ponction n'apporte aucun élément diagnostic.

Les hypothèses de maladie de Hodgkin, de réticulosarcome sont rejetés d'autant que la lymphogramphie est normale, elle ne montre pas d'adénopathie profonde.

On recherche alors une néoplasie profonde.

- Des examens radiologiques de l'estomac, de la vésicule biliaire, du colon, du grêle, de la thyroïde ainsi qu'une U.I.V. s'avèrent normaux.

Sur le plan biologique

la glycémie est à 0,95 g/l

l'urée à 0,30 g/l

le bilan complet hépatique est normal.

L'electrophorèse des protéines montre une augmentation des alpha 2 globulines à 9 g/l et des gamma globulines.

L'acide urique qui au départ était de 94 mg/l est maintenant de 51 mg/l.

L'étude de la coagulation est normale

Le bilan lipidique montre une hypertriglycéridémie à 2 gr/l de type IV

- Malgré toutes les enquêtes étiologiques menées pour déterminer la nature du syndrome associant anémie et sydrome inflammatoire, aucun élément positif n'a pu être apporté pour permettre un diagnostic.

- On fini par admettre que l'anémie, la fièvre, le syndrome inflammatoire sont tous trois liés et dus à l'existence des lésions goutteuses inflammatoires et surinfectées.

- En fin d'hospitalisation, l'état général s'est amélioré, il persiste cependant de petites poussées inflammatoires articulaires malgrè une uricémie normale. La fébricule persiste ainsi que l'anémie etle syndrome inflammatoire.

Au mois d'août soit quatre mois après son admission, la malade est envoyée en maison de repos avec comme traitement, ZYLORIC 6 comprimés par jour associé à 4 comprimés par jour de CORTANCYL.

Au cours de son séjour en maison de repos, on va constater une nette amélioration.

Au mois de décembre, la maladie est revue en consultation externe dans le service par le DocteurrLAMBERT.

L'état général s'est nettement amélioré, la malade a repris 2 Kg 300 par rapport à son poids de sortie.

Mais surtout, anémie et syndrome inflammatoire ont regréssé.

N F S :	GR	4. 280 000	GB	8I00
	Ht	4I,3 %	PN	72 %
	Hb	I3 g % cm3	lympho	26 %
	VGM	86 micro 3	mono	2 %
	TGMH	30,6		
	CCMH	3I,4 %		

Plaquettes : 260 000

VS : II à la Ière H

27 à la 2ème H

On constate d'autre part que les lésions au niveau des tophus ont complètement disparues bien qu'ils n'aient pas régréssés en volume.

Cette évolution vient d'une part faire éliminer une hypothèse hématologique maligne, mais surtout: elle confirme celle qui attribuait à la goutte le symdrome anémie plus symdrome inflammatoire, et nous permet de considérer qu'il s'agissait en fait d'une seule et même maladie : la goutte.

C H A P I T R E II

LA GOUTTE

A) INTRODUCTION

La goutte est une maladie liée à un trouble du métabolisme des purines qui peut-être considéré comme d'origine génétique et qui aboutit à l'augmentation de l'uricémie.

HISTORIQUE

La goutte est une maladie connue depuis longtemps : ainsi HIPPOCRATE disait : " l'eunuque n'a pas la goutte avant l'âge du Coït, la femme n'a pas la goutte avant l'âge de la ménopause, les eunuques ne deviennent ni chauves ni goutteux."

- La première description clinique est donnée par SORANUS D'EPHESE (I50 an après J. C.)

- En I865, SYDENHAN goutteux lui-même en donne une description assez minutieuse.

CONDITIONS D'APPARITION

I) Influence de l'héridité et du sexe

La goutte est une dysmétabolie purinique d'origine génétique, elle atteint électivement l'homme. La goutte féminine est rare et se voit essentiellement après la ménopause.

2) Influence du régime et du mode de vie

Si le régime ne suffit pas à expliquer cette dysmétabolie, son influence favorisante est cependant incontestablement démontrée par :

- fréquence de la goutte aux époques d'abondance, prédilection pour les grandes de ce monde.
- la goutte est rare aux époques de restriction et dans les pays pauvres.
- En France, pendant la seconde guerre mondiale, on a noté une baisse spectaculaire de la goutte par suite des régimes hyperprotidiques, hypolipidiques, hypocaloriques et hypoalcoolisés.

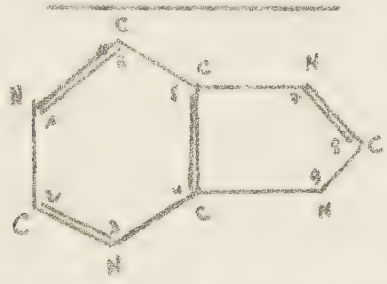
B) PHYSIO PATHOLOGIE DE LA GOUTTE

Pour comprendre la physiopathologie de la goutte, il nous faut faire une étude du métabolisme de l'acide urique.

I) Métabolisme de l'acide urique

L'acide urique est dans l'espèce humaine le terme du métabolisme des purines : ces purines ont en commun :

le noyau purinique



constitué de deux cycles :

- un noyau pyrimidine
- un noyau imidazole

LES PURINES : existent dans l'organisme sous plusieurs formes.

a) Purines libres

Adénine - guanine - hypoxanthine - xanthine et acide urique.

b) Nucléosides puriniques

Substances composées d'une molécule de ribose et d'une purine :

Adénosine - (A + R) Guanosine - (G + R) - Inosine (H + R) - Xarthosine (X + R).

c) Les nucléotides puriniques

Sont des nucléozides phosphatés : acide adénylique - (AMP) a acide guanylique (GMP) - acide inosinique (IMP) - acide xanthylique (XMP).

d) Les acides nucléiques

Polynucléotides formés de nucléotides puriniques (à base d'adénine et de guanine) et pyrimidiques réalisant l'A R N et l'A D N.

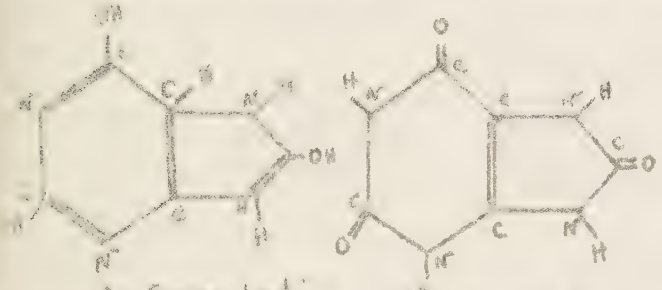
e) Les nucléoprotéines

Combinaison d'acide nucléique et de protéines.

Propriétés chimiques

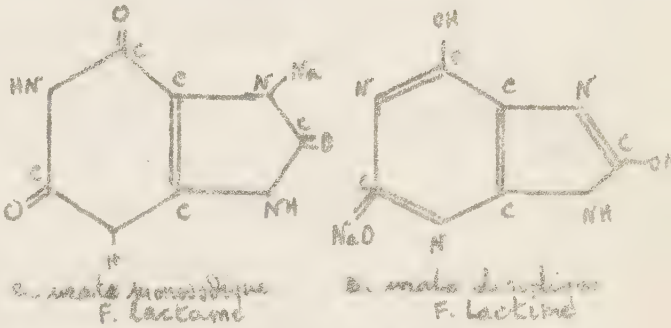
L'ACIDE URIQUE : l'acide urique est un acide organique faible dont les fonctions proviennent de l'ionisation des atomes d'hydrogène en position 3 et 9, fixant en particulier le sodium formant l'urate mono ou disodique.

Un mélange lactime - lactame est la forme circulante dans l'organisme.



A. forme lactime B. forme lactame

ACIDE URIQUE



a. urate monosodique F. lactame b. urate disodique F. lactime

URATE DE SOUDE

Parmis les propriétés physiques, il nous faut surtout retenir que l'acide urique est peu soluble, et que sa solubilité dépend du pH du milieu.

Méthodes de dosages

- dosage colorimétrique : fondé sur la coloration bleue que donne l'acide urique avec le réactif phospho-tungstique.

Inconvénients : dose en même temps les chromogènes non uratiques

- méthode à l'uricase : très spécifique, repose sur la dégradation de l'acide urique par l'uricase qui dégrade l'acide urique en allantoïne.

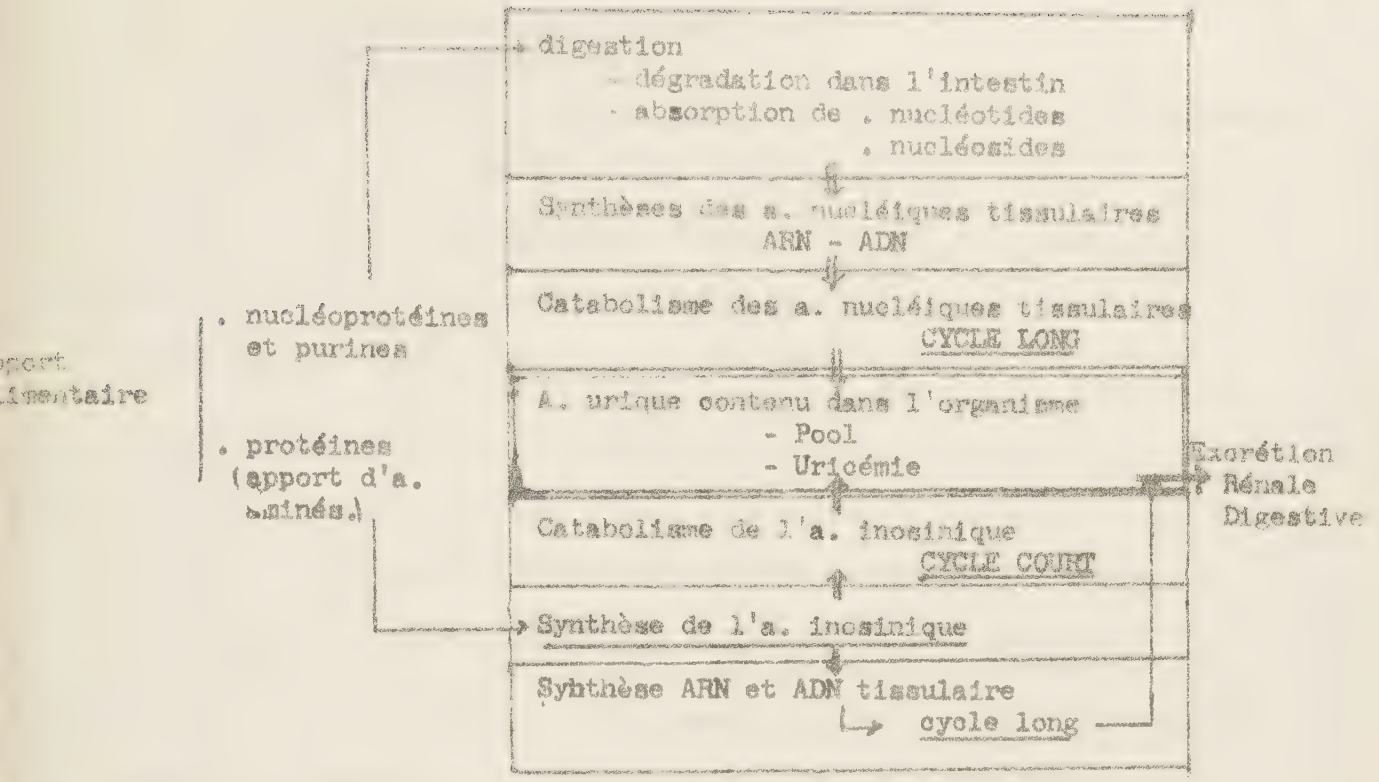
On mesure en spectrophotométrie ultra-violette la décroissance de l'absorption due à l'acide urique.

Les origines de l'acide urique dans l'organisme

L'acide urique dans l'organisme provient d'une part de l'apport alimentaire en nucléoprotéines, en purines et en protéines.

D'autre part d'une production par synthèse à partir d'éléments précurseurs provenant de différents catabolismes.

Les nucléoprotéines alimentaires sont apportées dans l'organisme sous forme de nucléotides ou éventuellement de nucléosides dégradés en adénine et en guanine, lors de la synthèse des nucléoprotéines tissulaires.



La production de l'acide urique est due à deux processus différents :

I) LE CYCLE LONG

L'acide urique est le terme de la dégradation des nucléoprotéines tissulaire (ARN - ADN). La synthèse de l'ARN et de l'ADN se fait à partir des bases puriques passant par le cycle des nucléotides puriques - ces matériaux essentiels en sont l'adénine et la guanine qui peuvent être synthétisés par l'organisme.

Composition des acides nucléiques

Base purique + sucre pentavalent + phosphore --- ribonucléoside

(adénine - guanine) (ribose)

Ribonucléoside + phosphore --- ribonucléotide

Groupement de ribonucléotides --- Acide ribonucléique
(A R N)

Même processus pour l'ADN qui utilise le désoxyribose comme sucre.

L'ADN et l'ARN sont constitués partiellement de nucléotides contenant des bases pyrimidiques.

Pour l'ARN : uracile et cytosine

Pour l'ADN : cytosine et thymine

2) LE CYCLE COURT ou PURINO SYNTHESE DE NOVO

Le cycle court provient de la dégradation de l'acide inosinique synthétisé directement à partir d'éléments non puriniques banals :

ammonium, formiates tranportés par l'acide folinique et acides aminés (surtout glycocolle, acide aspartique, acide glutamique)

Ainsi les différentes sources de l'acide urique sont :

a) catabolisme des nucléoprotéines cellulaires

b) catabolisme des nucléoprotéines alimentaires

c) acide urique dérivé de la purino synthèse de NOVO.

I) Catabolisme des nucléoprotéines cellulaires et alimentaires

Après avoir joué leur rôle dans l'édification des nucloprotéines tissulaires, les purines sont dégradées dans le sens inverse de leur formation.

- les ribonucléotides donnent des ribonucléosides et du phosphore
- les ribonucléosides donnent du sucre, des phosphates, et des bases puriques :

les bases puriques sont catabolisée :

. acide guanylique ⟶ guanosine ⟶ guanine ⟶ xanthine ⟶ a. urique

. acide adenylique ⟶ adénosine ⟶ adénine ⟶ hypoxanthine ⟶ xanthine ⟶ a. urique

(oxydase - (xanthine)-oxydase)

. acide inosinique ⟶ inosine ⟶ hypoxanthine ⟶ xanthine ⟶ a. urique

2) Synthèse de NOVO et dégradation de l'acide inosinique dans le cycle court

Ces vingt dernieres années, les études par isotopes ont permis de préciser la formation de l'acide urique sans passer par le cycle long des acides nucléiques, à partir de corps relativement simples : glycocolle, acide aspartique, acide glutamique, formiates, CO_2 et ammonium. Cette voie est celle d'une néo-synthèse : c'est la purino-synthèse de NOVO qui commence par le α - phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) élément fondamental du métabolisme du glucose et des oses par la voie dite des pentoses :

Ribose 5 phosphote + ATP ⟶ 5 PRPP

A) Etapes de la purino-synthèse de NOVO

1) P.R.P.P. + glutamine —(glutamine phosphoribosyl amido transferase)→ phosphoribosylamine (PPA)

1 ère étape irréversible de la purine synthèse de NOVO

2) Phosphoribosylamine —(ATP, glycocolle)→ glycinamide ribotide

3) Glycinamide ribotide —(formyl)→ formyl glycinamide ribotide

4) Formyl glycinamide ribotide —(ATP, glutamine)→ N formyl glycinamide ribotide

5) N formyl glycinamide ribotide —(ATP)→ 5 amino imidazole ribotide

6) 5 amino imidazole ribotide —(HCO_3)→ 5 amino -imidazole - 4 - carboxylique ribotide

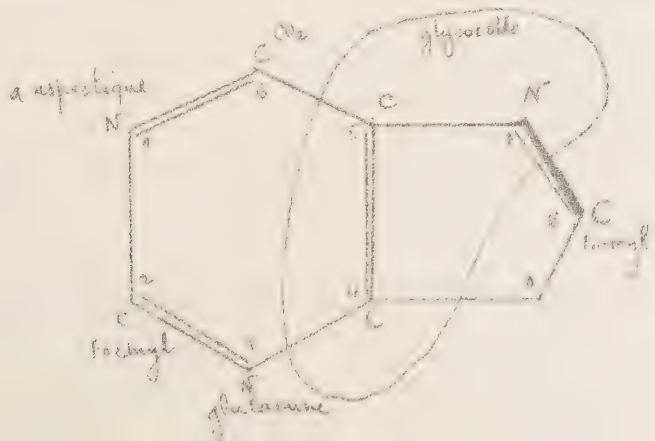
7) 5 amino imidazole 4 Carboxylique ribotide —(ATP, a. aspartique)→ 5 amino imidazole N succino - carboxamide ribotide

8) 5 amino imidazole N succino - carboxamide ribotide —(H_2O)→ 5 amino imidazole 4 carboxamide ribotide

9) 5 amino imidazole 4 carboxamide ribotide —(Formyl)→ 5 formamido - imidazole 4 carboxamide ribotide

10) 5 formamido imidazole 4 carboxamide ribotide —(H_2O)→ INOSINE 5 PHOSPHATE (ACIDE INOSINIQUE)

Le contribution de ces substances à la formation du noyau purinique est établie par l'introduction d éléments marqués, et dont le schéma ci-dessous nous précise leur place.



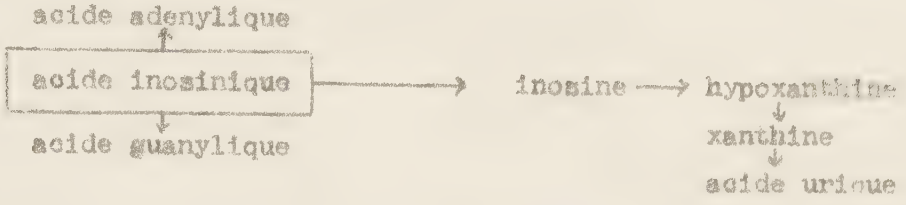
origine des atomes constituant le noyau purinique

B) Devenir de l'acide inosinique

Deux voies métaboliques s'offrent à l'acide inosinique issue de la purino-synthèse de NOVO.

— I) Transformation en a. adénylique et a. guanylique

— 2) Dégradation de l'a. inosinique excédentaire en inosine, hypoxanthine, xanthine et acide urique



C) Régulation de la synthèse endogène

Cette synthèse endogène des purines est auto-régiée par un mécanisme de feed-back entre l'amido tranférase et des nucléotides puriques (a. inosinique , a. guanylique, a. adénylique), plus ils sont abondants moins la synthèse de l'acide inosinique est importante et vice-versa

D) Devenir des purines libres

On vient de voir que le catabolisme des nucléoprotéines cellulaires, alimentaires et celui des nucléotides puriniques excédentaires provenant de la purino-synthèse de NOVO donnent naissance à des purines libres :

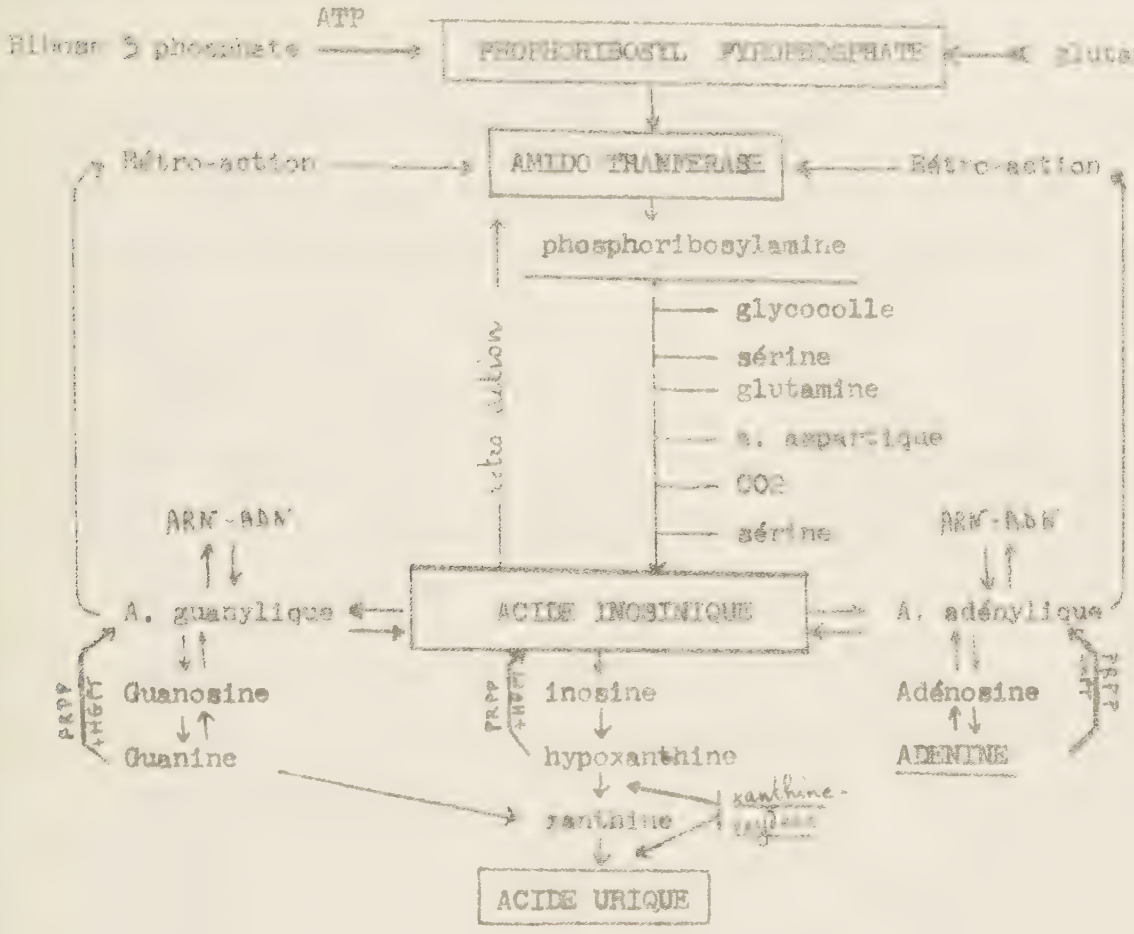
Adénine - Guanine - Hypoxanthine - Xanthine.

La majeure partie de ces purines est utilisée pour la reconstitution des nucléotides correspondants.

- Adénine ⟶ A. adenylique
- Hypoxanthine ⟶ A. inosinique
- Xanthine ⟶ A. xanthique
- Guanine ⟶ A. guanylique

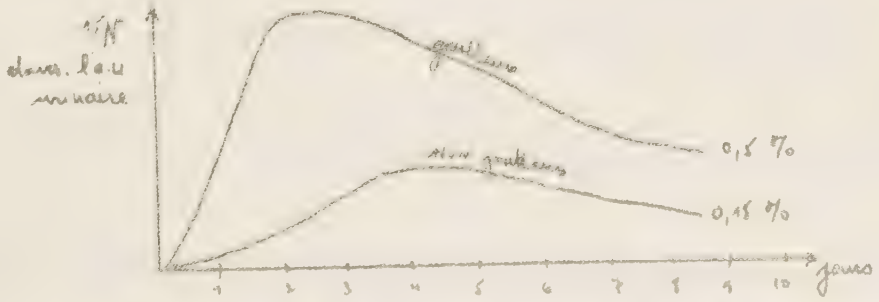
Une petite partie de l adénine n'est pas réutilisée pour la synthèse de l'acide adénylique , elle ne se tranforme pas en acide urique, mais est éliminée telle quelle dans l'urine. La guanine, l hypoxanthine, la xanthine, non réutilisées pour la synthèse des nucléotides correspondants, sont tranformées en acide urique.

Schéma récapitulatif de la régulation de la purino-synthèse de NOVO



Evaluation de la purino-synthèse de NOVO

L'évaluation a été faite par la mesure du taux d'incorporation dans l'acide urique urinaire du ^{15}N ou du ^{14}C marquant un corps purino-précurseur tel que le glycocolle



Ce schéma montre l'importance de la purino-synthèse dans l'hyperuricémie du goutteux.

URICEMIE NORMALE

Les différentes études statistiques donnent comme chiffre moyen normal d'uricémie

50 Mg/l ± I0

Environ 20 p. I00 des sujets ont une uricémie située entre 60 et 70 Mg/l, et 3 à 4 p. I00 ont une uricémie supérieure à 70 Mg/l.

Cependant on admet généralement de ne parler d hyperuricémie que pour un taux supérieur à 70 Mg/l

L'Uricémie chez la femme

L'uricémie moyenne est de 40 Mg/l ± I0, beaucoup d auteurs ont proposé de fixer à 60 Mg/l la limite supérieure de l'uricémie normale chez la femme.

Variation selon l'âge

L'uricémie est plus basse chez l'enfant que chez l'adulte.

Chez la femme, l uricémie est plus élevée après qu'avant la ménopause.

POOL DE L'ACIDE URIQUE

Le pool de l'acide urique est la quantité d'acide urique avec laquelle se mélange de l'acide urique nouvellement introduit dans l'organisme. Il est normalement d'environ I 000 mg, avec des variations de ± 300 mg.

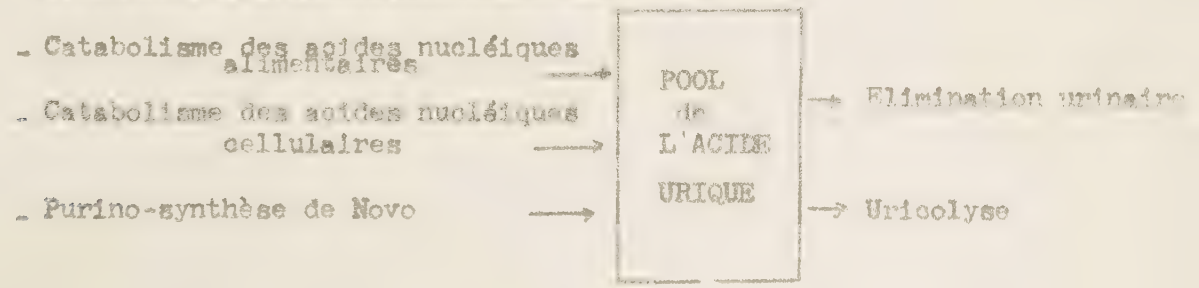
Taux de renouvellement de l'acide urique dans le pool

La quantité d'acide urique quotidiennement renouvellée ou 'turn-over' a pu être apprécié grâce aux études faites avec de l acide urique marqué.

Il est normalement d'environ 650 Mg/24 h soit en moyenne 60 p. I00 avec cependant des variations allant de 55 à 95 p. I00.

Ainsi 600 Mg d'acide urique entrent quotidiennement dans le pool tandis qu'une quantité en sort.

Schéma résumé des mouvements de l'acide urique.



Mouvement de l'acide urique chez le sujet normal

Les sorties d'acide urique du pool s'effectuent donc d une part par uricolyse d'autre part et surtout par urico-élimination urinaire.

A) Uricolyse digestive et intestinale

Les tissus de l homme ne contiennent pas d uricase, enzyme qui chez la plupart des mammifères dégrade l acide urique en allantoïne, pourtant une partie de l'acide urique de l homme est ainsi détruite (environ 200 Mg/24 h)
Des études faites avec de l'acide urique marqué au carbon - I4, ont mis en évidence l'existence d une élimination et d une destruction uratique dans le tube digestif. Cette uricolyse intra-intestinale physiologique résulterait principalement de l action des bactéries. En effet, elle peut-être fortement réduite par la bactériostase établie par les anti-biotiques.

B) Urico-élimination rénale

La physiologie de l'excrétion rénale de l'acide urique repose sur le trépied: filtration - réabsorption - sécrétion

a) filtration

La filtration glomérulaire par osmose de l'urate de sodium plasmatique serait complète, la quantité d'a. urique filtré par 24 h dépasse normalement 7 g.

b) Réabsorption

Elle serait un phénomène enzymatique actif. Le T.M ou quantité maximale que le tubule est capable de réabsorber a toujours été trouvé élevé.
On peut donc conclure que la capacité de réabsorption tubulaire de l'a. urique n'est jamais saturée chez le sujet normal car elle correspond au double de l'uricémie, soit un taux pouvant aller jusqu'à I90 Mg/l.

c) La sécrétion tubulaire

Elle se fait à la partie distale du tube. Des études récentes ont montré qu'elle correspond à 5 ou 10 p. 100 de la quantité filtrée par le glomérule, ce qui correspond pratiquement à l'uraturie quotidienne, surtout si l'on admet que la quasi-totalité du filtrat est réabsorbé.

En effet : "Gutman et Yü" obtiennent en ajoutant un uricosurique à une perfusion une quantité d'acide urique supérieure à celle filtrée par les glomérules.

La sécrétion tubulaire a été démontrée par des expériences de Stop-Flow sur l'animal par Madge, Yü et collaborateurs."

d) L'uricurie quotidienne est en moyenne de 450 mg/24 h en régime apurinique et de 700 mg/24 h en régime libre, on note cependant des fluctuations physiologiques : variations nycthémérales : augmentation entre le midi et le soir surtout du fait des repas avec un minimum nocturne.

Régime alimentaire : selon la richesse en purines d'une part et d'autre part en protides qui augmentent le turn-over de l'a. urique.

Le jeûne qui réduit considérablement l'exorétion urique.

e) Clearance de l'acide urique

La valeur de la clearance signifie le volume de sang mesuré en Cm3 épuré par le rein en une minute de tout l acide urique contenu, elle est en moyenne de 8 ml/mn $\pm$ 3 .

Le rapport entre la clearance de l acide urique et la filtration glomérulaire mesurée par la clearance de la créatinine : clear.a.ur/Fg est d'environ 00,7. Ce rapport est utilisé pour définir le mécanisme des hyperuricémies : pour une filtration glomérulaire normale une diminution de ce rapport signifie une dépression isolée de l'urico-sécrétion tubulaire ; pour une filtration glomérulaire abaissée, une diminution du rapport signifie que l'urico-sécrétion tubulaire est plus touchée que la filtration glomérulaire.

Les modifications de l'excrétion urinaire de l'acide urique

a) modificateurs déterminant une augmentation

Les uricosuriques : chimiques : corps augmentant l'excrétion urique et qui sont utilisés en thérapeutique : probénécide, sulfinpyrazone, zoxazolamine, benzlodarone. organiques : surtout les anticoagulants, les solutions hypertoniques de glucose: fructose, sorbitol.

Les hormones : divers auteurs ont montré que l'insuline, la thyroxine, les hormones parathyroïdiennes, l ACTH, la cortisone augmentent l excrétion urique.

b) les inhibiteurs chimiques

Les diurétiques thiazidiques : on a constaté la survenue d hyperuricémie chez les sujets traités par les diurétiques thiazidiques pouvant réaliser une goutte quasi-expérimentale. Le probénécide permet d éviter cette hyperuricémie de même que le zoxazolamine et l'acide salicylique.

Les uricosuriques à faible dose : il est remarquable qu aux faibles concentrations, les drogues hypouricémiantes inversent leur effet sur la fonction sécrétrice créant une rétention urique.
ce fait a été constaté pour le probénécide : " Gutman et Yu" étudiant l'action de l'acide salicylique constatent qu une salicylémie au-dessus de 100 mg a un effet uricosurique alors qu'à un taux inférieur à 100 mg,l'effet est inhibiteur.
Selon "Demartini", à concentration sanguine élevée ces substances bloquent à la fois la réabsorption tubulaire et la sécrétion, à concentration sanguine faible elles n'inhibent que la fonction de sécrétion laissant la réabsorption se faire et créant ainsi une rétention urique.

Les inhibiteurs organiques

L'administration d acide lactique, benzoïque, phenylacétique, glycolique, acéto-acetique détermine la réduction de l'uraturie par compétition au niveau du tube rénal entre l'acide urique et ces acides organiques.

L'HYPERUCEMIE

L'hyperucémie sanguine est définie par l'excès d'acide urique dans le sang. Ce taux sanguin ne reflète pas l'importance de la réserve totale surtout en présence de tophus.

La définition chiffrée serait de plus de 60 mg/l pour l'homme et de plus de 50 mg/l pour la femme : cependant la plupart des auteurs n'acceptent l'hyperucémie qu'au dessus de 70 mg/l .

Mécanismes de l'hyperuricémie

Les hyperuricémies observées en pathologie résultent d'une hyperuricogènèse ou d'une diminution de l'urico-élimination urinaire ou de ces deux mécanismes à la fois.

I) L'hyperuricogénèse

Elle peut-être le fait d'une augmentation du catabolisme des nucléo-protéines cellulaires, d'une ingestion excessive de purines, d'une hyperurico-synthèse par augmentation de la purino-synthèse de Novo ou défaut de reconstitution nucléotidique à partir des purines libres.

2) La diminution de l'urico-élimination

Peut résulter de la réduction néphronique en relation avec insuffisance rénale globale ; ou d'une diminution de l'urico-sécrétion tubulaire sans diminution de la filtration glomérulaire :

ou encore de ces deux mécanismes à la fois. Il faut noter que l'hyperuricémie ne provient ni d'un défaut d'uricolyse intestinale ni d'un trouble de la diminution de l'acide urique dans l'organisme.

CAUSES DE L'HYPERURICEMIE

a) les hyperuricémies idiopathiques

b) les hyperuricémies secondaires

c) les hyperuricémies associées

a) Les hyperuricémies idiopathiques

Elles comprennent :

— I) Hyperuricémies par défaut génétiquement déterminé d'hypo-xanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPT)

— 2) Les autres hyperuricémies idiopathiques qui sont très fréquentes

I) L'hyperuricémie par défaut d'HGPT

Malgré sa rareté, ce type d'hyperuricémie suscite un grand intérêt, car c'est la I ère hyperuricémie individualisée qui soit due à la déficience d'une enzyme : l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, (HGPT) intervenant dans le métabolisme des purines.

On a d'abord reconnu des formes avec absence totale ou presque totale d'HGPT dont l'expression clinique est l'encéphalopathie hyperuricémique ou maladie de LESCH-NYHAN,

Puis on a individualisé des déficits enzymatiques incomplets qui se manifestent par une goutte ayant quelques particularités.

L'encéphalopathie hyperuricémique ou maladie de LESCH-NYHAN

Il s'agit d'une maladie infantile très rare, génétiquement déterminée, de transmission récessive, liée au sexe masculin dont les manifestations sont :

- des signes d'encéphalopathie :

- retard psycho-moteur
- mouvements choréo-athétosiques
- auto-mutilation des lèvres vers l'âge de 2 à 3 ans.

- des signes de dyspurinie

- l'uricémie est supérieure à 100 mg/l ce qui engendre au bout de quelques années une goutte sévère avec crises fréquentes et apparition précoce de tophus et d'arthropathies uratiques.

- Une hyperuricurie dépassant 1 g par jour ayant très souvent pour conséquence une lithiase urique.

Le pool de l'acide urique et le taux de renouvellement de l acide urique dans le pool sont considérablement augmentés.

Une insuffisance rénale liée à l'hyperuricémie, à l'hyperuricurie et à la lithiase.

- La maladie provient d'une absence presque totale d'HGPT.

On a vu que cet enzyme assure la reconversion de l'hypoxanthine et de la guanine en leur nucléotides correspondants. En l'absence de cet enzyme la reconversion est impossible, hypoxanthine et guanine sous l'effet de la xanthine-oxydase se transforment en acide urique dont la quantité est considérablement augmentée.

A l'hyperuricо-formation participe une exaltation de la purino synthèse de NOVO.

Elle provient probablement surtout d'une baisse du taux des nucléotides puriniques dont on a vu qu'ils ont une action inhibitrice sur la première réaction irreversible de la purino synthèse de NOVO qui à partir du phosphoribosyl-pyrophosphate (PRPP) et de la glutamine aboutit au phosphoribosylamine. Peut-être provient elle aussi d une disponibilité excessive de PRPP par suite de sa non utilisation pour la reconstitution nucléotidique à partir de l'hypoxanthine et de la guanine.

Cette hyperuricogénèse a pour effet à la fois une importante hyperuricémie génératrice de goutte et une hyperuricurie avec lithiase urique et insuffisance rénale.

La pathogénie de l'encéphalopathie est mal connue.

La cause du déficit d'HGPT est une altération génique d'expression récessive siegant sur le chromosome X d'où l'atteinte exclusive des enfants du sexe masculin. Les femmes hétérozygotes n'ont ni manifestations cliniques, ni hyperuricémie ni hyperuricurie.

L'allopurinol en inhibant la xanthine oxydase empêche la transformation de l'hypoxanthine en xanthine , de la xanthine en acide urique et, réduit l'uricoformation.

Formes incomplètes de déficit en HGPT

On a pu en dosant cet enzyme dans les globules rouges individualiser des formes incomplètes du déficit enzymatique se traduisant cliniquement par une lithiase urique précoce ou encore par une goutte sévère d'installation précoce (avant 20 ans). Il faut noter que les manifestations neurologiques sont très inconstantes.

2) Les hyperuricémies idiopathiques

La très grande majorité des hyperuricémies décelables dans la population générale appartient à cette catégorie et la goutte qu'elle engendre est dite primitive.

L'hyperuricémie idiotpathique résulte d'une dyspurinie constitutionnelle dont les enquêtes familiales démontrent qu'elle est souvent génétiquement induite.

Son mécanisme

Il peut s'agir d'une exagération de la purion-sythèse endogéne;

- d'une baisse de l'urico-sécrétion rénale;
- ou de ces deux mécanismes à la fois.

En effet, chez la plupart des sujets atteint de goutte apparemment primitive, il existe une hyperurico formation attestée par : une hyperuricourie et par la preuve de l'incorporation dans l'acide urique urinaire de carbone I4 et N I5 marquant les corps purino-précurseurs (le glycocolle en général) qui révèle aussi une hyperpurino synthèse de NOVO se traduisant par une hyper-incorporation de l'isotope dans l'acide urique urinaire.

— Pour expliquer l'hyperuricogénèse 'ZOLLNER' admet une hyper-synthèse de la glutamine.

'Gutman et YU" ont émis récemment une théorie selon laquelle la goutte primaire pourrait être liée à une déficience de transformation de la glutamine par le rein de sorte que l'exès de glutamine est repris dans la néo-synthèse aboutissant à l'acide urique.

L'hyperuricogénèse des goutteux reste de mécanisme très obscur
Il est probable que le trouble métabolique siège au niveau de la première réaction ireversible de la purino-synthèse de NOVO au cours de laquelle le phosphoribosyl pyrophosphate fixe l'amide de la glutamine grâce à une amido-tranferase spécifique pour donner naissance au phosphoribosylamine.

Il y a cependant des goutteux chez lesquels on arrive pas à déceler d'hyperuricogénèse endogène.

Chez ces malades l'origine rénale de l'hyperuricémie pourrait être généralement démontrée.
Le rôle d'une insuffisance d'urico-élimination dans la génése de l'hyperuricémie idiopathique a donné lieu à de nombreux travaux dont les conclusions ont longtemps été discordantes.
Ainsi en 1922 "TANHAUSER" émet l hypothèse d un trouble rénal purement fonctionnel à l'origine de l'hyperuricémie.
La clearence de l'acide urique chez les hyperuricémiques à reins sains a été trouvéeabaissée par certains auteurs.

L'existence d'une insuffisance fonctionnelle rénale en dehors de toute lésion pathologique patente a été confirmée par de nombreux auteurs.

Alors que la théorie métabolique pure a longtemps dominée la physiopathologie de la goutte, l'intervention d un facteur rénal fonctionnel c est à dire non lésionel dans la genèse de l'hyperuricémie primitive donc de la goutte est admise actuellement.

La notion de sécrétion tubulaire apporterait une explication rationnelle : il pourrait s'agir de l'inhibition d une fonction soit par compétition soit par réduction du flux sanguin ou d'un trouble enzymatique au niveau des cellules tubulaires.

D'autre part il semble que quelque soit la production d'acide urique dans l'organisme, si le rein a un pouvoir d épuration normal, il devrait le plus souvent être capable d éliminer la quantité produite en exès.

Conclusion :

Il semble que l hyperuricogénèse et l'insuffisance d urico-élimination s'associent différemment selon le cas pour créer l hyperuricémie dite idiopathique.

Il est évident que la coincidence des deux bases mène avec quasi certitude a une hyperuricémie grave.

b) Les hyperuricémies secondaires

Certaines affections déterminent une hyperuricémie et parfois l'apparition de la goutte.

I) L'hyperuricémie de suralimentation

La suralimentation est suceptible d'augmenter le taux de l'uricémie, cela explique que les goutteux soient plus souvent obèses que les non goutteux, que la goutte soit plus fréquente aux époques d'abondance et dans les pays économiquement favorisés.

L'ingestion d'aliments riches en nucléoprotéines (ris de veau, abats, sardines, enchois) augmentent l'uricoformation.

Un régime riche en protéines et en graisse également.

Inversement, un régime de restriction purino-protidique, hypolipidique et hypocalorique a pour effet une diminution de l'uricémie.

Cependant, tout obèse n'est pas goutteux. La variation en plus ou en moins provoquée par l'alimentation est de 5 à 10 mg/l : ainsi si l'uricémie est de 60 la suralimentation peut rendre goutteux mais est insuffisante si l'uricémie est de 40 mg/l : et ce inversement quand à l'effet du régime chez le goutteux.

2) L hyperuricémie secondaire aux hémopathies

L'hyperuricémie est décelée au cours d'affections sanguines atteignant chaque lignée globulaire.

Lignée rouge : polyglobulie :

La maladie de Vaquez est l'affection au cours de laquelle a été rapportée le plus grand nombre de gouttes secondaires (5 à I5 %)..

les anémies :

L'hyperuricémie et la goutte peuvent se rencontrer au cours de toutes les anémies sauf les anémies aplasiques car c'est lá régénération qui en est la cause. Dans les anémies hémolytiques : maladie de Minkowski - Chauffard : dans ce cas la splénectomie guérit la goutte.

Les anémies mégaloblastiques : biermériennes ou parabiermériennes s'accompagnent de goutte (sprue, gastrectomie, botriocéphalose.)

Certaines anémies post hémorragiques entrainent des crises de goutte lors de l'augmentation de l'erythropoèise active qui succède à l'hémorragie.

Les désordres myéloprolifératifes

Les métaplasies myéloïdes(myélofibrose, myélosclérose, myélose aleucémique) leucoses aigues, les leucémies chroniques se compliquent souvent d'hyperuricémie et parfois de goutte: on a signalé des hyperuricémies et parfois des crises de goutte au cours de la maladie de Kahler, maladie de Hodgkin, des lymphosarcomes, des lymphomes giganto-cellulaires.

Genèse de l hyperuricémie des hémopathies.

Lors des hémopathies, le métabolisme des purines est modifié par l'augmentation du turn-over des acides nucléiques.

Des études faites au glycocolle marqué montrent l'accroissement de la purino-synthèse de Novo ainsi qu'une augmentation de la dégradation des acides nucléiques par le cycle long. Le traitement des hémopathies : irriadiation ou chimiothérapie joue un rôle important en accroissant la destruction des leucocytes , des plaquettes ou de leur précurseur et livre une grande quantité d'acides nucléiques source d'accroissement d'acide urique.

On note cependant qu'il s'y associe souvent un facteur rénal : certains auteurs constatent un abaissement de la clearance urique parallèle à l'hyperuricémie ainsi la moindre insuffisance rénale accroit dans ce cas l'hyperuricémie.
L hyperuricémie permet à l'acide urique d envahir le rein sous forme de cristaux intra-tubulaire ou intra-paranchymateux devenant sclérogéne, réalisant un cercle vicieux. Il semble que la surcharge en acide urique soit suceptible de léser le glomérule et de réaliser ainsi doublement une rétention urique.

Hyperuricémie secondaire à l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale peut s'accompagner d'une hyperuricémie qui est souvent élevée (supérieure à 100 mg/l) cependant la goutte secondaire aux néphropathies communes est rare.

Hyperuricémie et glycogénose hépatique

La glycogénose hépatique par défaut de glucose 6-phosphatase s'accompagne d'une hyperuricémie qui peut-etre très marquée et se compliquer de goutte : elle provient d'une part d'une diminution de l'urico sécrétion tubulaire par hyperuricoformation par hyperpurino-synthèse de novo, peut-etre d une disponibilité excessive de phosphoribosyl-pyrophosphate du fait de la diversion du glucose-6-phosphatase non métabolisé vers le cycle des pentoses.

Hyperuricémie et hypertension artérielle essentielle

L'hyperuricémie est relativement fréquente chez les hypertendus. elle s'explique le plus souvent par une insuffisance rénale globale.
Cependant on retrouve cette hyperuricémie même chez les hypertendus à fonction rénale normale ce qui provient peutêtre d'une diminution de l urico-sécrétion tubulaire par réduction de la vascularisation tubulaire.

On a signalé des hyperuricémies secondaires au diabète avec acido-cétose ; hyperparathyroïdie, psoriasis, dans les cancers avec métastases (d'après Ultmann et Harvey, l'hyperuricémie s'observerait surtout dans les cancers méta-statiques avec hypercalcémie qui, notons-le, s'accompagne rapidement d'une insuffisance rénale.

Hyperuricémie d'origine médicamenteuse

Plusieurs médications entrainent une augmentation de l'uricémie en général par diminution de l'urico-sécrétion tubulaire.

I) Diurétiques

Les diurétiques thiaziques; le furosémide, l'acide éthacrynique diminuent l'uricurie en entravant l'urico-sécrétion tubulaire. Il en résulte une augmentation de l'uricémie et parfois une hyperuricémie considérable (supérieure à 100 mg/l) pouvant réaliser une véritable goutte.

2) Pyrazinamide

Cet antituberculeux, peu utilisé, peut entrainer une hyperucémie considérable par inhibition de l'urico-sécrétion tubulaire. Il peut aggraver la goutte, et même la créer.

3) Salicylés

L'aspirine à doses faibles ou modérées: I à 2 g par jour entraine une élévation de l uricémie de l'ordre de 5 mg/l par diminution de l urico-sécrétion tubulaire. Au contraire à fortes doses : 4 à 5 g/l, ils augmentent l'uricurie et diminue l'uricémie.

Cette opposition des effets de l aspirine et d'autres substances sur l'uricurie selon la dose administrée est l'un des arguments sur lesquels se fonde l'hypothèse actuellement admise d'une élimination rénale de l acide urique par filtration glomérulaire suivie de réabsorption tubulaire à peu près complète et par urico-sécrétion tubulaire.

Ainsi à faibles doses l'aspirine inhiberait l'urico-sécrétion d où baisse de l'uricurie et augmentation de l'uricémie.

A fortes doses l'aspirine entraverait ainsi la réabsorption tubulaire de l'acide urique de façon assez importante pour que son effet global soit une élévation de l'uricurie et une diminution de l'uricémie.

4) Cytolytiques

Les cytolytiques ont une action hyperuricémiante lors du traitement des hémopathies : leucoses aigues : destruction cellulaire massive due au cytolytique peut engendrer par hypercatabolisme nucléique une hyperuricémie considérable.

dépassant 500 mg/l ce qui expose à la néphropathie urique aigue anurique. (actuellement on associe l'allopurinol au traitement par cytolytiques à fortes doses.)

c) Les hyperuricémies associées

Si dans les hyperuricémies secondaires il y a une relation de cause à effet entre la maladie ou le médicament et l hyperuricémie. Dans les hyperuricémies associées, il est difficile de démontrer cette relation. Il s agit d associations dont la signification demeure obscure.

I) Hyperuricémie et hypertriglycéridémie

L'uricémie des hypertriglycéridémiques est supérieure à celle des témoins de même que la triglycéridémie des hyperuricémiques. La corrélation uricémie-triglycéridémie est de mécanisme obscur : la suralimentation, l'obésité sont des facteurs communs. à l'hyperuricémie et l'hypertriglycéridémie.

2) HYperuricémie et hypercholestérolémie

Il y aurait une corrélation significative entre uricémie et cholestérolémie selon certains auteurs. Il semble quand cette corrélation existe qu'elle provienne davantage de la corrélation uricémie et triglycéridémie. par l'intermédiaire d'une corrélation triglycéridémie cholestérolémie.

Hyperuricémie et athéroscélérose

L'uricémie moyenne est plus élevée, et l hyperuricémie plus fréquente chez les sujets atteints d'athéroscélérose coronarienne,d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et d'accidents vasculaires cérébraux que chez les sujets témoins. L'hyperuricémie est tenue par les cardiologues comme facteur de risque supplémentaire d'infarctus du myocarde. Il semble que cette corrélation tienne surtout à ce que certains des facteurs d'athéroscélérose soient aussi des facteurs d hyperuricémie, et non que l'un induise l'autre.

On pourrait là aussi penser que c'est par l'intermédiaire de la corrélation uricémie-triglycéridémie, l'hypertriglycéridémie étant connue comme athérogéne.

- Autres associations: l'hyperuricémie se rencontre également en association dans plusieurs autres maladies pour le plus souvent des raisons inconnues : diabète, ostéonécrose de la tete fémorale, sarcoïdose, hypoparathyroïdie ...

MALADIES LIEES A L'HYPERURICEMIE

I) LA GOUTTE

L'hyperuricémie quelqu'en soit la cause expose à la goutte, pourvue qu'elle dure assez longtemps.

a) Définition

On peut définir la goutte comme un syndrome critique à prédominance articulaire et périarticulaire caractérisé par l'apparition brutale d'une crise fluxionnaire possédant tous les signes d'une inflammation aigues où la douleur est en général le fait dominant, et évoluant spontanément vers la résorption sans laisser de séquelles cliniques pendant longtemps.

L'attaque de goutte est liée à l'excès d'acide urique dans l'organisme, elle est sensible à la colchinine, et prévenue par le traitement de la pléthore urique.

b) Etude clinique

- Goutte articulaire aiguee

L'accès de goutte peut survenir sans raison, cependant on trouve très souvent une cause déclanchante : écart de régime prise de certains médicaments, traumatisme physique ou psychique.

Prodromes. : locaux ou régionaux sont en général les mêmes pour un même malade, soit signes digestifs, nerveux, urinaires, ou plus généraux intempéries, cure thermale, infections.

Les signes : l accès de goutte typique siège à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil.

Le début est brutal, en général nocturne, marqué par une douleur très vive à type de broiement, morsure, atteignant son paroxysme en quelques heures accompagné d'un oedème, dure, considérable, envahissant le dos du pied, d'une rougeur vive, la peau est tendue, luisante, avec chaleur locale très augmentée.

Des signes généraux : élévation thermique, angoisse, agitation, la vitesse de sédimentation est accélérée, et à la NFS , légère hyperleucocytose à polynucléose. la fluxion goutteuse aigue est presque toujours rapidement apaisée par la colchicine dont l'action peut être tenue pour spécifique.

c) Les formes cliniques de la goutte

L'accès de goutte est souvent atypique dans sa symptomatologie, son évolution, sa topographie.

Symptomatologie : parfois les crises sont d allure suraiguë, pseudo-phlegmoneuse parfois l'intensité est modérée : goutte asthénique.

Topographie : en dehors du gros orteil, toutes les articulations du pied, de la cheville du genou, du coude, du poignet, des doigts, peuvent être le siège de la crise : l'épaule, la hanche et les autres articulations ne sont pas atteintes en général.

Formes polyarticulaires : qu'il est parfois difficile de distinguer d'un R.A.A, mais il n'y a pas d'angine prémonitoire, ni pâleur, ni anémie, ni signes cardiaques. D'autre part la fluxion goutteuse peut affectée les bourses séreuses, les tendons ou leur gaines.

La durée : la durée de l'accès goutteux est variable entre cinq et quinze jours. Signalons la gautte subintrante caractérisée par la succession rapide d'accès goutteux en général sur une même articulation (goutte à paroxysme de Trousseau).

- Goutte articulaire chronique

Elle s'installe de façon insidieuse soit chez des malades ayant déjà présentés des accès aigus, soit d'emblée.

Elle se caractérise par la présence de dépôts uratiques dans les jointures, avec lésions radiologiques faites d'atteintes cartilagineuses, osseuses et synoviales. Apparaissent les tophus et les arthropathies uratiques.

Les tophus : c'est une manifestation en générale tardive, assez souvent les premiers apparaissent une dizaine d'années après la première crise. Il s'agit de concrétions uratiques visibles sous les téguments.

Dans l'ensemble la proportion des gouttes tophacées est de l'ordre de 30 %.

Les tophus apparaissent et se développent soit de façon insidieuse soit au cours d'une crise de goutte. Peu à peu l'épanchement uratique durcit, le tophus se constitue. Sur les radiographies ils ont à peu près l opacité des tissus mous.

Leur localolisation : les oreilles, les coudes, les pieds, les mains, les genoux sont le siège de tophus : les tophus des oreilles sont en général les premier à apparaître et sont de petits volumes.

Les arthropathies uratiques :

C'est l'effet de la détérioration articulaire entraînée par l'immutation des jointures. Comme les tophus, elles sont en général une manifestation tardive de la goutte.

Cliniquement : on note un gonflement articulaire, raideur, douleur : ce qui fait souvent penser aux arthroses, mais les articulations sont atteintes de façon asssymétrique.

A la radio : pincement de l'interligne, ostéophytose de pourtour et géodes des extrémités. Ces trois aspects se rencontrent seuls ou associés.
Seules les géodes sont particulières à l arthropathie uratique, on l s trouve surtout dans les os des mains et des pieds.

d) Evolution de la goutte articulaire chronique

La plus souvent l évolution est l ntement progressive les accès sont espacés au début (une à deux fois par an) surtout au printemps et à l automne : puis les crises se multiplient. Après dix à vingt ans d évolution apparaissent les arthropathies uratiques en général assez peu invalidantes.
Cependant dans IO % des cas l évolution est plus sévère, elle débute plutôt (parfois ver l âge de trente ans) les crises sont plus fréquentes. Tophus et arthropathies uratiques apparaissent rapidement pouvant entraîner une impotence sivère. A l inverse, il existe des formes légères ou bénignes (IO %) avec quelques crises aigues très espacées et n évoluant pas vers les arthropathies et les tophus.

Les manifestations rénales de la goutte

La lithiase et l'insuffisance rénal sont assez fréquentes chez le goutteux.
La lithiase des hyperuricémiques : parfois évidente, souvent latente, ne sera mise en évidence que par l'U.I.V. Cette lithiase entraîne une néphropathie interstitielle par obstruction, hyperpression, et par infection.

Des infiltrations uratiques intraparenchymateuses : se manifestent :

soit de façon chronique, véritable tophus intraparenchymateux, avec lésions de la médullaire et surtout de la papille détruisant les tubes collecteurs et les tubes de Bellini, envahissant le tissu interstitiel voisin.

soit de façon aigue, par précipitation uratique massive lors de traitement cytolytique par exemple, entrainant une insuffisance rénale aigue anurique.

Manifestations viscérales de l hyperuricémie

a) De la goutte aigue

Tendinite goutteuse : la goutte des tendons atteint surtout la region du talon mais également d'autres tendons des membres supérieurs et inférieurs.

Clinique : brusquerie du début, acuité des douleurs, réaction érythémateuse intense des téguments, sédation rapide de l inflammation sous colchicine font de cette tendinite aigue une exacte réplique de l accès articulaire typique.

Phlébite goutteuse : bien que rare, est un fait bien établi, elle atteint surtout une veine superficielle de la jambe, elle est insensible au traitement anticoagulant mais cède rapidement sous colchicine.

Goutte musculaire aigue : se présente sous forme de crises douloureuses soudaines et violentes ou de torticolis.

Quelques manifestations glandulaires rarissimes ont été signalées :

- fluxion parotidienne aigue chez les goutteux.
- orchite goutteuse aigue.
- prostatite goutteuse aigue.
- priapisme goutteux (deux cas)
- pharyngites et laryngites goutteuses.
- manifestations oculaires : conjonctivite, sclérite et iritite goutteuse : toutes ces manifestations sont exceptionnelles, d apparition brutale, cédant rapidement à la colchicine, caractère qui souvent explique qu'on les ait considéré comme goutteuses mais sans certitude absolue.

b) de la goutte chronique

La goutte tophacee chronique affecte fréquemment :

les tendons : tendon d'achille, extenseurs des doigts, il peut s'agir soit d'infiltrations uratiques simples avec tendon épaissi, élargi, induré ; soit d'un véritable tophus pouvant entraîner ruptures tendineuses et compressions nerveuses, surtout dans les défilés ostéofibreux tels : le syndrome du tunnel carpien d'origine goutteuse.

On décrit également - un onyxis goutteux par infiltration uratique de l'ongle.

- très exceptionnellement ont été décrit des tophus du coeur, de la colonne vertébrale, de la verge.

e) Anatomo-pathologie

La lésion caractéristique de la goutte est constituée par des dépôts uratiques dans les tissus conjonctifs entourés d'une réaction inflammatoire plus ou moins importante.

I) Le liquide : la ponction articulaire faite lors d un accès aigu ramène un liquide variable, souvent trouble ou quasilaiteux.

A l'examen, le liquide est riche en leucocytes, parfois le liquide est franchement puriforme avec leucocytose très élevé.

Ce liquide contient des cristaux d'acide urique ou d'urate de sodium qui apparaissent au microscope polarisant comme des aiguilles.

Mac Carthy a montré que dans la plupart des cas d'arthrites goutteuses il y a présence de cristaux uratiques intra-leucocytaire, véritable phagocytose par des polynucléaires neutrophiles.

2) Le tophus : le tophus est une masse anhiste de matière blanc crayeux parfois communiquant avec l'extérieur par un ou plusieurs pertuis, les téguments tendus, amincis, lui adhérent fortement.

Les dimensions des tophus sont variables pouvant meme atteindre le volume d'une petite orange, on y trouve des cristaux faits d'urate de sodium : autour du dépôt uratique existe une réaction inflammatoire chronique avec cellules géantes et histiocytes.

3) Arthropathies goutteuses chroniques

Dans ces arthropathies, l infiltration uratique est constante et à le rôle majeur. Elle est présente dans le cartilage, dans les extrémités osseuses, dans les tissus périarticulaires et généralement dans la cavité articulaire.

On voit donc que les lésions goutteuses sont faites presque exclusivement de dépôts uratiques ou uriques qui détruisent les tissus normaux et prennent leur place.

A la limite, se fait une barrière histiocytaire et fibroblastique, les réactions inflammatoires y sont peu fréquentes ; alors que, dans l'accès aigu, les réactions diffuses de vaso-dilatation, de diapédèse, d'infiltration par des cellules inflammatoires ou dominent les polynucléaires neutrophiles,expliquent les caractères cliniques de l'accès aigu.

Ainsi la maladie goutteuse est essentiellement due à l'infiltration urique secondaire à l'hyperuricémie.

f) Pathogénie

Le goutte est une conséquence de l'hyperuricémie pourvue qu'elle soit durable.

Critères de la maladie : a) uricémie supérieure à 70 mg/l

b) présence de tophus

c) présence de cristaux d urate de sodium dans le liquide synoviale ou dépôts uratiques dans les tissus.

d) antécédents bien établis de fluxion articulaire, à début brusque, très douloureuse et ayant quasi-complètement disparue en une à deux semaines, ou rapidement sous colchicine.

On considère la goutte certaine si deux de ces critères sont satisfaits.

Mécanisme des accès goutteux

Le rôle de l acide urique dans l accès goutteux est maintenant prouvé.

Cet accès provient d'une réaction inflammatoire de la jointure intéressée due à la formation locale de micro-cristaux d'urate de sodium.

En effet a) l'examen du liquide épanché dans les articulations atteintes montre constamment des micro-cristaux d'urate de sodium dont un grand nombre sont phagocytés par des polynucléaires du liquide.

b) l'injection de micro cristaux d urate de sodium dans l'articulation d'un animal, d'un homme non goutteux, ou d'un goutteux est suivi d'une inflammation articulaire empêchée par la colchicine.

Cependant il faut noter que ce n'est pas l'urate de sodium, dont les solutions n'entraînent en injection aucune inflammation locale, qui est pathogène mais les micro-cristaux.

Il semble que l'inflammation soit liée à la phagocytose de micro-cristaux par les polynucléaires, laquelle est entravée par la colchicine.

Lors de cette phagocytose, il y aurait libération de substances phlogogénes enzymatiques ou autres d'origine lysozomique.

Il est possible aussi qu'intervienne la bradykinine, peptide inflammatoire; car le facteur Hageman, dont l'activité provoque une suite de réactions aboutissant à la libération de la bradykinine, peut être activée par les micro-cristaux.

-"Seegmiller", pour expliquer la prolongation de l'accès goutteux fait intervenir un cycle dans lequel la phagocytose des cristaux par des leucocytes, modifiant le pH du milieu synovial, détermine une précipitation urique qui à son tour appelle la phagocytose etc... ce qui amenerait à un perpétuum mobile.

Les facteurs de déclenchement de l'accès

Par quel mécanisme des cristaux d'urate de sodium se forment de temps à autre dans les jointures des goutteux ?

- Il semble que selon le cas certains facteurs en soient à l origine tels : l'excès alimentaire, l'intoxication ethylique aigue, l effort musculaire intensif, le jeûne, les diurétiques thiazidiques, les traitements antimitotiques.

Cependant on peut faire intervenir :

un caractère héréditaire; en effet les attaques de goutte graves et précoces se rencontrent chez les hérodo-goutteux typiques.

Or a déjà signalé l'importance de la durée d'imprégnation hyperuricémique de de l'organisme.

L'âge la majorité des gouttes se situe après la quarantaine.

Un facteur hormonal : les hormones mâles possèdent un effet réducteur de l'excrétion urique. on ne connait pas l influence des hormones féminines. cependant on constate que la goutte est rarissime chez la femme avant la ménopause.

Un facteur d'ordre neuro-végétatif : une crise peut être déclenchée simplement sous l'effet de l'émotion, de stimuli bio-climatiques.

Enfin, paradoxalement un abaissement brusque de l'uricémie peut aussi engendrér des crises chez le goutteux ; ainsi, lors de traitement hypouricémiant, on note une grande fréquence des crises au début du traitement.

Il est probable que ces crises proviennent de la désagrégation des dépôts uratiques intra-articulaires et de leurs dispersions dans la jointure en cristaux d'urate de sodium libres.

Les lésions uriques chez l'hyperuricémique

a) dépôts uratiques

La pléthore urique peut amener une sursaturation humorale déterminant une précipitation d'acide urique dans divers tissus de l'organisme.

Dépôts tissulaires périphériques :

Ce sont les tophus constitués par l'imprégnation de dépots de cristaux l acide urique pur ou d'urate de sodium. L'acide urique se dépose spécifiquement dans les tissus d'origine mésenchymateuse renfermant des muco-protéines et surtout là où se forment par leurs dégradations des muco-polysaccharides acides.

Le pH local semble jouer un rôle déterminant dans l tropisme tissulaire de l'acide urique. Les conditions sont les plus favorables au niveau de l appareil locomoteur, surtout cartilage, tendons, aponévroses, bourses séreuses.

Ces dépôts peuvent prendre des dimensions considérables et détériorer par infiltration les tissus articulaires et périarticulaires jusqu'à la peau avec parfois des fistules.

L'acide urique dans le tophus se trouve dans deux états : l'un au centre, de concrétion, l'autre périphérique, solubilisable et réagissant aux uricosuriques.

Ainsi chez le boutteux gravement tophacé, on constate la mise en circulation à partir du tophus d'une quantité important d acide urique jusqu'à 800 mg/l par jour de sorte que le pool total peut représenter plusieurs centaines de fois la valeur du pool miscible.

Dépôts viscéraux

Ils ont été signalés pratiquement dans tout l'organisme. L'atteinte viscérale la plus courante et la mieux connue est la néphropathie uratique.

Elle se manifeste sous deux aspects :

- chronique : forme la plus fréquente, avec dépots uratiques, véritables tophus intraparenchymateux, mais de petites tailles, siegeant surtout dans la médullaire et la papille.

- Aigue : par précipitation uratique massive déterminant une insuffisance rénale anurique.

Hyperuricémie et lithiase urique

Environ 20 % des goutteux ont eu des crises de coliques néphrétiques dues en général à une lithiase. Cependant, il semble que la lithiase urique soit beaucoup plus sous la dépendance de l'hyperuricurie plutot que de l hyperuricémie et que le pH intervienne beaucoup. Un pH urinaire acide favorise la transformation de l'urate de sodium en acide urique libre beaucoup moins soluble.

Diagnostic positif

Le diagnostic de la goutte repose sur des arguments étiologiques, cliniques, radiologiques, biologiques, et histologiques.

a\ étiologiques : la goutte frappe essentiellement l'homme vers 35 à 40 ans volontiers sédentaire, souvent pléthorique gros mangeur, parfois alcoolique souvent à héridité goutteuse.

b) Cliniques : crise à début brutale, avec douleur atroce, et flurion importante à recrudescence nocturne, à topographie particulière, surtout gros orteil et colchino-sensible.

c) radiologiques : arguments non spécifiques, lésions le plus souvent destructrices, géodiques, mais aussi parfois constructrices, ostéophytiques.

d) biologiques : argument essentiel : l'hyperuricémie supérieur à 70 mg/l.

e) histologiques : l'étude du liquide articulaire apporte la certitude par la constatation de micro-cristaux uratiques qui sont pathognonomiques, ces micro-cristaux sont intra-leucocytaires.

Diagnostic différentiel

a) Devant une crise aigue :

- lorsque l accès est typique, avec atteintesdu gros orteil, il y a peu de problèmes diagnostics.

- lorsqu'une autre articulation est atteinte, il faut éliminer une arthrite infectieuse aigue.

- lorsque la crise est poly-articulaire, le tableau peut simuler la maladie de Bouillaud, mais il n y a pas d angine prénomitoire, pas de signes cardiaques, les antistreptolysines O sont à un teux normal; la sarcoïdose qui peut parfois se traduire par une monoarthrite aigue atteignant souvent chevilles et gros orteil pose parfois de difficiles problèmes surtout qu'il peut exister une hyperuricémie.

b) Dans la goutte chronique

- Avec la polyarthrite rhumatoïde : il peut se produire de véritables crises de goutte au cours de la P.A.R., ce sont des gouttes secondaires, en général iatrogénes, dues à la corticothérapie.

Il y a la P.A.R. pseudo-goutteuse (thèse de Rousselet).

Forme rare, atteignant l'homme comme la femme vers l age de 45 ans ; l'atteinte est poly ou monoarticulaire on trouve des nodosités sous cutanées siegeant surtout à la face postérieure des avants-bras.

Radiologiquement : surtout images géodiques que l'on retrouve au niveau des os des mains : le laboratoire permet dans 70 à 90 % des cas de trouver des réactions de Waaler-Rose et au Latex positives, alors que l'uricémie est normale. Mais on ne trouve pas de cristaux d'acide urique dans le liquide articulaire.

- Il y a des gouttes poly-articulaires qui peuvent simuler une P.A.R. : là, l'uricémie est élevée, la recherche du facteur rhumatoïde est négative et dans le liquide articulaire, on trouve des micro cristaux d'acide urique.

Avec les arthroses : peuvent parfois faire évoquer une goutte, mais le doute est vite levé par la valeur de l'uricémie et l aspect évolutif. Cependant, on trouvé des associations goutte-arthrose.

Avec la chondro-calcinose articulaire diffuse :

Elle ressemble à la goutte dans ces deux aspects cliniques :

- aigue : crises d'hydarthrose douloureuses ressemblant à la crise de goutte.
- chronique : où la distinction clinique est parfois difficile : mais la découverte de calcification des cartilages, fibro-cartilage, ménisques et la présence de pyrophosphate de calcium dihydraté permettent le diagnostic.

LA THERAPEUTIQUE

a) Traitement de la crise aigue

Pour traiter l'accès aigu de goutte, on dispose de trois médicaments qui permettent d'obtenir une guérison rapide.

La colchicine - la phénylbutazone - l'indométacine.

Cependant, la COLCHICINE reste le médicament spécifique de la goutte, il agirait en réduisant l'activité leucocytaire et la phagocytose.

Son action est rapide : en 48 H, constituant un élément de diagnostic.

Les doses sont en général de 3 mg/le premier jour ; 2 mg/ les deuxièmes et troisièmes jours ; et I mg les 5 - 6 - 7 èmes jours.

Parmis les effets secondaires : nausées, vomissements et surtout diarrhée qui sera prévenue par de l'diéthérir parégorique 4 ml ou du Diamuth 5 g/jour.

Dans le cas d accès graves et rebelles, on peut utiliser la colchicine en intra-veineux strict .

On évitera d'utiliser : les salycilés qui diminuent l éliminalion urétique et entrainent fréquemment une récidive des crises.

- les corticoïdes car d'action moins nette que la colchicine et exposent à de graves récidives lors de la dégrésaion des doses.

Diététique de l'accès goutteux : - apport liquidien de 2 à 3 l/par 24 h.

- suspension de toute boisson alcoolisée.

- apport de 2000 cal/24 H. à base deglucides.

b) Le traitement de l'hyperuricémie

I) Le régime

Le régime anti-goutteux est hypopurinique, hyposodé, hypolipidique, hypocalorique en cas d'obésité, et dépourvu de boissons alcoolisées.

L'apport liquidien doit etre de 2 à 3 l/24 H. D'eau faiblement minéralisée dont un demi-litre d'eau bicarbonatée.

Cependant, la réduction de l uricémie apportée par le régime n'est en moyenne que d environ 10 mg/l , de ce fait le régime suffira seul, s'il est bien suivi, pour les hyperuricémies ne dépassant pas 70 à 80 mg/l.

Aussi est-il nécessaire le plus souvent d'envisager un traitement médicamenteux :

- Les uricosuriques
- Les inhibiteurs de synthèse de l'acide urique

a) Les uricosuriques

Ils inhibent la réabsorption de l acide urique dans le tube rénal, ils abaissent donc l'uricémie en augmentant l'uricurie. De ce fait, il favorisent les précipitations d'acide urique à l intérieur des voies urinaires. Aussi est-il préférable de ne pas les utiliser lors de - lithiase urique

- d'hyperuriourie (sup 600 mg/24 H)
- d'insuffisance rénale

- On prescrira des doses progressives par paliers d une semaine en vérifiant uricémie et uricurie et en insistant sur la nécessité d'une diurèse élevée dont une partie d'eau bicarbonatée.

Il est préférable cependant de prévenir la survenue de crise de goutte au début du traitement par une colchicinothéraphie associée à la dose de 1 mg/jour pendant 3 à 4 semaines.

Les uricosuriques dont nous disposons sont :

- Zoxazolamine : comprimé à 125 mg, mais ayant provoqués des ictères mortels, elle n'est plus utilisée.

- Probénécide : cp à 0,50 g. à la dose moyenne de 1,50 à 2 g est assez bien tolérée : elle entraine parfois des troubles digestifs mineurs, son action est entravée par les salicylés.

- Sulfinpyrazone : cp à 100 mg, dose moyenne 300 à 400 mg/par jour. assez bien toléré, peut donner des troubles digestifs mineurs.

- Benziodarone : est le plus puissant des uricosuriques ; cp à 100 mg, dose moyenne 100 à 300 mg/par jour, bien toléré, peut également provoquer des troubles digestifs mineurs.

Résultat des uricosuriques

- Diminution de fréquence des accès de goutte
- Amélioration des arthropathies uratiques.
- Arrêt de développement des dépôts tophacés

Inconvénients : on se demande si l'augmentation de l'uricurie ne va pas favoriser une lithiase urique ou entrainer à la longue une néphropathie goutteuse ?

b) Les inhibiteurs métaboliques

Actuellement, on dispose essentiellement de :

- l'acide orotique - l'allopurinol - le thiopurinol.

I) L'acide orotique

Il se prescrit à des doses de 3 à 5 g/j. et est en général bien toléré.
Il agirait en intervenant au début du cycle de formation de l acide urique, en interférant avec la synthèse du phosphoribosyl-pyrophosphate nécessaire à l'introduction du glycocolle dans la purine synthèse de novo.
Il entraine une baisse de 20 % de l'uricémie et une diminution de l uricurie.

2) L'ALLOPURINOL ou (4 hydroxo-3-4pyrazolopyrimidine)

- cp à 100 mg, est un puissant hypouricémiant prescrit à la dose de 100 à 600 mg/j. Il réduit l'uricémie de presque de tous les goutteux à moins de 60 mg/L, en même temps l'uricurie diminue. Il n'y a donc pas de risque de lithiase urique ni de néphropahtie goutteuse à long terme.

- Son activité est exellente en cas d'insuffisance rénale.

- Sa tolérance est en général bonne.

Mode d'action de l'allopurinol

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine-oxydase : il empêche la transformation de l'hypoxanthine en xanthine, de la xanthine en acide urique : d'où nette diminution de l'uricémie et de l uricurie. Mais élévation des oxypurines non uriques (hypoxanthine et xanthine) de façon discrète car leur clearance est très élevée d'où augmentation importante de leur taux urinaire.

De plus, l'allopurinol a une action hypouricémiante par baisse de la purino-synthèse de novo, action qui serait due à ce que l allopurinol forme dans l'organisme avec le phosphoribosyl-pyrophosphate et sous l action de l hypoxanthine-guaninephosphoribosyl transférase, un nucléotide d' allopurinol, exerçant un effet inhibiteur sur la première réaction irréversible de la purino-synthèse de novo au cours de laquelle le phosphoribosyl-pyrophosphate est transformé en phosphoribosylamine sous l'action d une amidotransférase.

On peut se demander cependant, si le taux élevé d oxypurines non uriques dans l'urine ne fait pas courir le risque de lithiase xanthinique.
Il semble que l'élévation de la xanthinurie soit cependant trop faible pour provoquer une lithiase xanthinique.

- L'allopurinol modifie la purino-synthèse : aussi peut-on se demander quelles incidences à long terme pourraient survenir du fait de la modification de cette fonction importante qui participe à l'élaboration des acides nucléiques ?

3) Thiopurinol

Diffère peu de l allopurinol, de même effet, agirait en inhibant peu la xanthine-oxydase, et davantage la purino synthèse par la formation d'un nucléotide de thiopurinol.

Effets et indications des hypouricémiants dans le traitement de la goutte et des hyperuricémies

Pour définir les indications des hypouricémiants dans le traitement de l hyperuricémie, il faudrait connaitre avec précision les risques de la goutte abandonnée à elle-même, les effets du traitement hypouricémiant, et la tolérance des médications hypouricémiantes utilisées.

Car il s agit de savoir si Benzlodarone et allopurinol qui sont actuellement les plus utilisés seront bien tolérés après vingt à trente années de traitement.

Il apparait cependant que les hyperuricémies élevées (supérieures à 80 mg/l) justifient la mise en traitement au long cours · pour les hyperuricémies inférieures à 80 mg/l le régime pourrait suffir seul.

En cas de goutte tophacée

L'effet du traitement est très net, les tophus cessent d'évoluer, on les voit régresser, ils peuvent meme disparaitre.

La symptomatologie due aux arthropathies uratiques diminue, et si au départ l'atteinte n'était pas trop sévère, on peut voir une amélioration radiologique avec comblement des géodes occupées par les dépots uratiques.

Les crises de goutte finissent par disparaitre.

Au début du traitement, on voit souvent les crises devenir plus fréquentes du fait de la désagrégation des dépots uratiques. Aussi, on associera de la colchicine (I mg/j pendant I à 3 mois).

Si tôt le traitement suspendu l uricémie remonte à son taux antérieur et le cours de la goutte reprend. Le traitement doit donc être permanent;

CHAPITRE 3

DISCUSSION

Nous avons exposé le cas de Madame V. atteinte de goutte tophacée historique. A son arrivée dans le Service du Docteur PESTEL, outre l'évidence de la goutte, on devait trouver sur le plan clinique une anémie sévère associée à un syndrome inflammatoire.

- A propos de ce cas, nous avons fait un rappel de nos connaissances sur la goutte en insistant sur le métabolisme des purines, la genèse, et la nocivité à long terme des hyperuricémies.

- Ainsi en ce qui concerne notre malade il se posait deux problèmes :

  - la maladie goutteuse
  - le syndrome anémie plus syndrome inflammatoire sévère

I) La maladie goutteuse

On retrouve chez la malade une héridité goutteuse, puisque le père était atteint de goutte.

D'autre part, on ne retrouve dans l'histoire de cette malade aucun élément pouvant faire poser l'hypothèse soit d'une goutte secondaire, soit d'une goutte associée.

De plus, il s'agit d'une femme : nous avons vu que la goutte féminine était rare, souvent bénigne, et n'apparaissant qu'après la ménopause.
Le début clinique pour notre malade se situe également après la ménopause cependant, on est surpris par l'évolution rapide et sévère de cette goutte.

- L'histoire clinique nous fait retrouver l'évolution classique :

début par crise aigue au niveau du gros orteil

répétition fréquente des crises

apparition au bout de quelques années d'arthropathies uratiques multiples, ainsi que de tophus relativement volumineux.

Sur le plan biologique :

l'élément essentiel reste l hyperuricémie qui chez notre malade était de 94 mg/l à son entrée dans le service, ce qui est relativement important.

- Ce qui est remarquable d'autre part, est le fait que la malade n'a pratiquement depuis le début de sa maladie et jusqu'à la date de son hospitalisation, suivie aucune thérapeutique, et ait été indifférente à l'évolution de sa maladie

Sur le plan physiopathologique :

bien qu une étude approfondi du métabolisme n'ait été faite, on peut se demander dans quelle mesure un trouble enzymatique ne serait pas en cause, ce qui expliquerait la rapidité et la sévérité de l évolution.

Sur le plan rénal : la malade nous signale avoir fait une crise de colique néphrétique bien avant tout signe clinique de sa goutte.

On peut penser qu'il devait s agir d'une lithiase urique.

Toutes les explorations rénales qui ont été faites, ainsi que l'urographie intraveineuse se sont avérées normales.

On peut se demander si dans la genèse et dans l évolution de cette hyperuricémie et de ses conséquences n'interviendrait pas un facteur rénal fonctionnel : nous avons vu dans notre étude qu il y avait presque toujours dans les goutte sévères association, à des dégrés divers, d un facteur génique et d'un facteur fonctionnel rénal pertubant l'urico-élimination soit par trouble de la réabsorption, soit par trouble de la sécrétion rénale de l acide urique.

2) Le syndrome associant anémie et inflammation

La découverte chez notre malade d'une anémie sévère associée à un syndrome inflammatoire intense nous a longtemps fait rechercher une étiologie hématologique maligne indépendante de la goutte.

Toutes les explorations très approfondies qui ont été faites dans le but de déterminer la nature de ce syndrome n'ont apportées aucun élément diagnostic.

- De sorte que, lorsque la malade est envoyée en maison de repos, après quatre mois d'hospitalisation, on finissait par admettre qu'il pouvait s'agir là d'une association réalisant un syndrome de goutte subaigue, mode évolutif tardif de la goutte abandonnée à elle-même, et expression de la nocivité à long terme de l'hyperuricémie.

L'évolution, avec comme thérapeutique des toniques généraux des anti-infectieux, et surtout le traitement spécifique de la goutte par l allopurinol a permis de constater une très nette amélioration.

- Sur le plan biologique l uricémie était très vite ramenée à 50 mg/l.
- L'état général qui au début ne cessait de s aggraver s'était maintenant amélioré, la malade avait même repris du poids.
- Mais surtout anémie et syndrome inflammatoire se sont regressés.

Cette évolution est le meilleur argument qui permet de rejeter l'hypothèse d un syndrome hématologique malin, mais surtout d'attribuer cette évolution à la goutte réalisant un syndrome de goutte subaigue malin tableau évolutif tardif d'une goutte sévère abandonnée à elle-même.

- C O N C L U S I O N S -

I) - Nous avons exposé le cas de Madame V...) atteinte de goutte tophacée historique.

- A son entrée dans le Service du Docteur PESTEL, outre l'évidence de la goutte, on devait découvrir une anémie sévère et d'un syndrome inflammatoire intense.

II) - Ainsi se posait le problème de l'association chez une malade goutteuse d'une anémie et d'un syndrome inflammatoire.

- Nous avons fait toutes les explorations pour déterminer la nature de ce syndrome, pensant à une étiologie hématologique maligne, mais en vain.

III) - En fin d'hospitalisation, on finissait par admettre qu'il pouvait s'agir là d'une association réalisant un syndrome de goutte subaiguë, mode évolutif tardif de la goutte abandonnée à elle-même, et expression de la nocivité à long terme de l'Hyperuricémie.

IV) - L'évolution lors du séjour de la malade en maison de repos , montrait une nette amélioration :

- de l'état général
- mais surtout regression de l'anémie et du syndrome inflammatoire
- on pouvait ainsi rejetter l'hypothèse d'un syndrome hématologique malin et conclure qu'il s'agissait - fait d'une seule et même maladie : La goutte, dans son évolution abandon. à elle-même pendant plus de dix ans.

V) - A propos de ce cas nous avons fait un rappel du métabolisme des purines, de la clinique, de la physiopathologie et de la thérapeutique de la goutte en posant le problème plus général des Hyperuricémies.

Vu, le Doyen

Vu, le Président de thèse

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie

de Paris

B I B L I O G R A P H I E

I) DELBARRE F., AUSCHER C., LABROUSSE C., et GERY A. de- Le traitement de la dyspurinie goutteuse par les paramétabolites et notamment par un inhibuteur de la xanthine-oxydase. Pres méd. I965, 73, I275, I278.

2) DELBARRE (F), CARTIER (P), AUSCHER (C.), GERY (A. de) et HAMET (M.). Gouttes enzymopathiques. Dyspurinies par déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase. Fréquence et caractères cliniques de l'anenzymose. (Presse méd: I970,78,729.)

3) DEMARTINI F.E., WHEATON E.E., HEALEY L.A., et LARAGH J.N. - Effect of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid. Amer. J. Med., I962,32,572.

4) GUTMAN A.B., YU T.F. et BERGER L. - Tubular secretion of urate in man. J. Clin; Invest., I959, 38, I778.

5) JOUVE A., GERARD R., VAGUE P. et ARNOUX M. - Les troubles métaboliques dans l athérosclérose. Métabolisme des glucides et de l'acide urique. Presse méd. I966, 74, I665-I670.

6) LABRUME (B.), CARTIER (P.), BONNENFANT (F.), RIBIERRE (M.) et MALLET (R.). Encéphalopathie familiale avec hyperuricémie. Etude du métabolisme des purines. Essais thérapeutiques. (ARCH. franç. Pédiat., I969, 26. I39).

7) Mc CARTY D.J. - Physiopathology of acute gout. In : Congrès international Goutte et lithiase urique, Evian, I964, I vol. 360 p., Paris, I964, Imprim. Val d'Osne édit., I5I-I70.

8) MUGLER A. : les troubles du métabolisme du l acide urique : encyclopédie médico-chirurgicale Nutrition I0-I967.

9) RICHET G. - Excrétion rénale et métabolisme de l'acide urique. Rev. franç. Etud. clin. biol., I96I. 6, 329-332.

I0) RYCKEWAERT A. - Pathogénie de la goutte. Rev. franç. Etud. Clin. biol., I966, II, 664-679.

II) RYCKEWAERT A., DRY J. et PAOLAGGI F. - Les hyperuricémies, I vol. I03 p., Geigy édit., I970.

I2) RYCKEWAERT A., DRY J. et PAOLAGGI F. - Les hyperuricémies.III Le pool miscible de l'acide urique, les sources de l'acide urique, l'uricolyse, l'élimination urinaire de l'acide urique. Rev. Rhum. I966, 33, 39-46.

I3) RYCKEWAERT (A.) AUDEVAL (B.) et KUNTZ (D.). De la maladie de Lesch et Nyhan à la goutte primitive. (Rev; europ. Etud. clin. biol. I970, I5, 605.)

I4) SEEGMILLER J. E., GRAYZEL A.I., HOWELL R.R. et PLATO C. - The renal excretion of uric acid in gout. J. clin. Invest., I962, 4I, I094.

I5) SERRE H. et SIMON L. - La goutte secondaire. In : 34e Congrès français de médecine. Lyon, I963, I vol., 344 p., Masson et Cie édit., 239-296.

I6) SEZE S. de et RYCKEWAERT A. - La goutte. I vol. I68 p., Paris, I960. Exp. Scient. française édit.

I7) SEZE S. de RYCKEWAERT A. - Traitement de la goutte. In : 34e Congrès Français de Médecine. Lyon I963. I vol. 344 p. Paris I963. Masson et Cie édit. 287-332.

I8) ULTMAN J.E. et HARVEY S. - Hyperuricemia in disseminated neoplastic disease other than lymphomas and leukemias. Proc. Amer. Ass. Cancer Res., I960,I58,3.

I9) YU T.F. et GUTMAN B. - Effects of 4-hydroxypyrazolo-pyrimidine on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout. Amer. J. Med. I964,37 885-897.

20) YU T.F. et GUTMAN A.B. - A study of the paradoxical effects of salicylate in low., intermediate and high dosages on the renal mechanism for excretion of urate in man. J. clin. Invest. I959, 38, I2[illegible]3I5.